

**Die Wirkung von Glibornurid (R06-4563)
auf Parameter des Kohlenhydrat- und
Fettstoffwechsels im Serum von Gesunden
und Diabetikern**

Dorothea Winklhofer

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554604_0047

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor Prof. Dr. W. Seitz)

Die Wirkung von Glibornurid(Ro6-4563) auf Parameter des
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels im Serum von Gesunden
und Diabetikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München vorgelegt von

DOROTHEA WINKLHOFER, geb. PATZELT
aus München

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Wolfram
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	9.10.1973



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis:

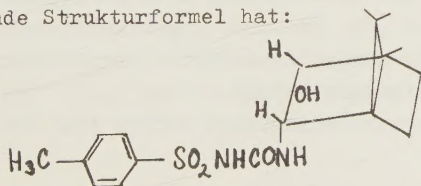
A. Einleitung	Seite 1
B. Methodik	Seite 2 - 6
I. Versuchspersonen	
1. Diabetiker	
2. Normalpersonen	
II. Versuchsbeschreibung	
1. Vorbereitung	
2. Durchführung	
III. Bestimmungsmethoden	
1. Insulin	nach Hales u. Randle
2. Blutzucker	nach Kreutz, Marburg
3. Freie Fettsäuren	nach Dole u. Trout
4. Laktat	nach Biochemica-Test-Combination
5. Pyruvat	nach Biochemica-Test-Combination
6. Triglyceride	nach Kessler u. Lederer
7. Cholesterin	nach Levine u. Zak
C. Ergebnisse	Seite 6 - 10
D. Diskussion	Seite 10 - 13
E. Zusammenfassung	Seite 13 - 14
F. Tabellen u. Abbildungen	Seite 15 - 34
G. Quellennachweis	Seite 34 - 37

A. Einleitung

Das erste therapeutisch verwendete orale Antidiabetikum war die in den Jahren 1926-1928 entwickelte Biguanidverbindung Synthalin A bzw. B, über die Frank und Mitarbeiter (7) berichteten. Reinwein(28) berichtete im Jahre 1927 über eine natürlich vorkommende Verbindung, das Galegin. Ende der zwanziger Jahre wurden die Synthaline wegen ihrer erheblichen Toxizität nicht mehr in der Therapie verwendet. In der Folgezeit wurden mehrere Versuche mit synthetischen blutzuckersenkenden Sulfonamiden unternommen. Die hohe Toxizität verhinderte auch bei dieser Stoffklasse zunächst die Anwendung in der Diabetestherapie.

Erst mit der Entwicklung des Sulfonylharnstoffsderivats Carbutamid im Jahre 1955 stand ein brauchbares orales Antidiabetikum zur Verfügung. Diese Substanz hatte noch einen unerwünschten bakteriostatischen Nebeneffekt. Die weitere Entwicklung führte zu dem Sulfonylharnstoffderivat Tolbutamid. Diese Substanz fand breite Anwendung in der oralen Diabetestherapie. Seither haben sich als blutzuckersenkende Medikamente die Sulfonylharnstoffe und Biguanide durchgesetzt. In zahlreichen Untersuchungen an Tier und Mensch und an isolierten Organen wurden die Wirkungen verschiedener Sulfonylharnstoffe bezüglich der insulinfreisetzenden Wirkung und der Wirkungen auf die verschiedenen Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels untersucht. Aus der Vielzahl der Arbeiten seien einige Beispiele angeführt: Löffler und Mitarbeiter(22) experimentierten mit isolierten Pankreasdrüsen nach Gabe von verschiedenen Sulfonylharnstoffen. Vance et al. untersuchten isolierte Langerhanssche Inseln der Ratte (35), während Hildmann und Mitarb.(15) und Oelz et al. (25) an stoffwechselgesunden Ratten arbeiteten.

In den letzten Jahren wurden weitere Sulfonylharnstoffderivate wie z.B. Glibenclamid entwickelt, die zum Teil breite Anwendung in der Therapie gefunden haben. Zu den neueren Sulfonylharnstoffderivaten gehört auch die Substanz Glibornurid (Ro6-4563), die folgende Strukturformel hat:



Wegen seiner in zahlreichen Untersuchungen an Tier und Mensch bewiesenen sehr geringen Toxizität und seiner in experimentellen und klinischen Untersuchungen erwiesenen günstigen Wirkung auf den Blutzucker hat Glibornurid sehr gute Aussicht auf therapeutische Anwendung(37).

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von Glibornurid auf den Spiegel des Blutzuckers, des Insulins, der FFS, des Lactats, des Pyruvats, der Triglyceride und des Cholesterins bei Diabetikern und Normalpersonen untersucht. Vier Normalpersonen wurde zum Vergleich auch Glibenclamid verabreicht.

B. Methodik

I. Versuchspersonen:

1.Untersucht wurden 11 Diabetiker(sechs Männer, fünf Frauen) im Alter zwischen 21 und 80 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 49,8 kg und 100,5 kg. Eine Diabetikerin lag 10 kg unter dem Normalgewicht(berechnet nach Broca), fünf Diabetiker(drei Männer, zwei Frauen) lagen mit 2-19 kg über dem Normalgewicht. Bei zwei Personen lag ein latenter Diabetes, bei neun Patienten ein manifester Diabetes vor. Die Blutzuckerwerte konnten mit Diät allein oder mit Diät und Therapie mit oralen Antidiabetika bei allen Patienten unter 200 mg% gehalten werden, Glukosurien traten unter dieser Therapie nicht auf.

2.Weiterhin wurden acht freiwillige, stoffwechselgesunde Personen(vier Männer, vier Frauen) im Alter zwischen 23 und 31 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 54 und 78,4 kg untersucht. Die Normalpersonen wiesen keine familiäre Belastung mit Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus, auf.

II. Versuchsbeschreibung:

1.Vorbereitung:

Die Diabetiker nahmen eine Woche vor der einmaligen Belastung mit Glibornurid kein orales Antidiabetikum mehr ein. Während der Zeit der Untersuchung wurden Medikamente wie Phenylbutazon, Sulfonamide, Salicylate und Probenecid wegen der additiven Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel abgesetzt. Die Patienten hielten vor der Untersuchung eine zehnstündige Nahrungs- und Alkoholkarenz ein. Es wurde angestrebt, daß die Patienten bezüglich der körperlichen Belastung vor der Untersuchung gleiche Voraussetzungen hatten.

Die gleichen Versuchsbedingungen wurden auch bei den freiwill-

ligen Versuchspersonen eingehalten. Die Untersuchungen wurden jeweils morgens durchgeführt.

2. Durchführung:

Die Untersuchungen wurden am liegenden Patienten durchgeführt. In die vena cubitalis wurde eine Braunüle Größe 1 gelegt, die durch eine isotone NaCl-Infusion durchgängig gehalten wurde. Auf diese Weise war für sämtliche Blutentnahmen nur eine Venenpunktion notwendig. Der Patient bzw. die Normalperson erhielt während des Versuches maximal 500 ml Flüssigkeit, in einer Stunde also maximal 100 ml.

Frühestens 15 Minuten nach der Venenpunktion wurden zweimal je 20 ml Vollblut als Leerwert entnommen. Sofort nach der zweiten Leerwertentnahme wurden 25 mg Glibornurid bzw. 5 mg Glibenclamid mit einem Schluck Wasser verabreicht.

Während der ersten zwei Stunden wurden alle 30 Minuten 20 ml Venenblut entnommen und daraus sämtliche unten angeführten Bestimmungen durchgeführt. Bei einigen Diabetikern wurden in dieser Zeit alle 15 Minuten etwa 5 ml Venenblut für die Insulin- und Glucosebestimmung abgenommen. Zwei Stunden nach Medikamentengabe wurden die Intervalle für die Abnahmen auf 60 Minuten verlängert.

Bei 6 Diabetikern wurde der Versuch nach 300 Minuten, bei drei Diabetikern nach 240 Minuten, bei jeweils einem Diabetiker nach 180 bzw. 120 Minuten wegen vertretbarer Beschwerden beendet. Bei sechs freiwilligen Versuchspersonen wurde der Versuch 300 Minuten nach Medikamenteneinnahme, bei fünf freiwilligen Versuchspersonen nach 240 Minuten beendet.

Für die Lactat- und Pyruvatbestimmung wurden jeweils fünf Milliliter Vollblut sofort in 0,6 n Perchlorsäure enteiweißt. 0,1 ml Vollblut wurden für die Blutglucosebestimmung in einer 10 n Trichloressigsäure enteiweißt. Die restlichen 15 ml Venenblut wurden sofort zentrifugiert. Für die Insulinbestimmung wurde sofort etwa 0,5 ml Serum eingefroren, 1 ml Serum wurde für die Bestimmung für die FFS mit 5 ml Extraktionslösung enteiweißt. Das restliche Serum wurde für die Cholesterin- und Triglyceridbestimmung verwendet.

III. Bestimmungsmethoden

Die Insulinbestimmung erfolgte radioimmunologisch nach HAILES und RANDLE(13): Das Insulin im zu untersuchenden Serum reagiert

mit einem zugegebenen präzipitierenden Antikörper. Der nun entstehenden Gemisch aus freien Insulinantikörpern und Insulin-Insulinantikörperkomplexen wird ^{125}J markiertes Insulin zugegeben und bildet mit noch freien Insulinantikörpern ebenfalls Präzipitate. Die Präzipitate werden auf einer Filtermembran aufgefangen und danach die Radioaktivität des Präzipitates gemessen, bei uns im Liquidszintillator(Packard, Modell 2002). Die erhaltenen Zählraten gestatten mit Hilfe einer Eichkurve, die bei jeder Bestimmungsserie mitläuft, das Ablesen der Seruminsulinkonzentration.

Die Blutglucose wurde aus dem entweißten Überstand nach der o-Toluidin-Methode nach Kreutz, Marburg(16) im Autoanalyzer (Technicon^R Methodology) gemessen. Die Methode beruht auf der Oxidation von Glucose zu Gluconsäure. Das dabei entstehende H_2O_2 wird durch Peroxidase in Gegenwart von o-Toluidin zu Wasser reduziert. Das oxidierte o-Toluidin ist gefärbt. Die Extinktion am Photometer ist der Glucosekonzentration direkt proportional.

Bei der Bestimmung der freien Fettsäuren(FFS) wurde nach der von Dole angegebenen Methode in einer Modifikation von Trout(34) vorgegangen. Es liegt folgendes Prinzip zugrunde: Das Serumweiß(1 ml) wird mit Hilfe einer Extraktionslösung(5 ml), die 40 Teile Isopropylalkohol(Merck) p.a., 10 Teile n-Heptan (Schuchardt) u. 1 Teil H_2SO_4 enthält, gefällt. Durch wiederholte Zugabe von Wasser wird erreicht, daß die Stoffe, die neben den FFS noch in der organischen Lösungsphase enthalten sind, Zug um Zug ausgewaschen werden. Die letztlich verbleibenden Fettsäuren werden mit 0,02 n NaOH titriert, Nilblau dient dabei als Indikator, während man Palmitinsäure als Eichsubstanz verwendet.

Lactat und Pyruvat wurden unter Benutzung der Biochemica-Test-Combination von C.F. Boehringer u. Soehne, Mannheim enzymatisch bestimmt(3,4): Bei der Lactat-Bestimmung werden 1 ml Vollblut aus der ungestauten Vene in 0,6 n Perchlorsäure gefällt. Der entweißte Überstand wird mit einer Pufferlösung versetzt, die 0,5M Glycinpuffer und 0,4 M Hydrazin enthält. Für jede Meßreihe genügt ein Leerwert. Anschließend werden zu jeder Probe 2 mg LDH/ml und 0,027 M NAD zugegeben. Leerwert und Proben verbleiben nun genau eine Stunde im Wasserbad. Die Extinktion von Probe (E_p) und Leerwert (E_L) wird bei einer Wellenlänge von 366 nm gegen Luft gemessen. $E_{366\text{nm}} \times 117,5$ entspricht mg% Lactat im Vollblut. Die Nor-

malwerte für Lactat im Vollblut liegen bei dieser Bestimmung zwischen 6-16 mg%.

Bei der Pyruvat-Bestimmung werden 4 ml Vollblut aus der ungestauten Vene mit einer 0,6 n Perchlorsäure enteiweißt. Dem Überstand wird 2,2 M Dikaliumhydrogenphosphat als Pufferlösung hinzugefügt. Nach dem Schütteln läßt man dieses Gemisch 10 Minuten im Eisbad stehen, um anschließend zu filtrieren. Anschließend werden dem Filtrat 0,012 M NADH und 0,75 mg LDH/ml zugegeben. Bei einer Wellenlänge von 366 nm wird die Extinktionsänderung des Co-enzym NADH in NAD^+ gemessen. Die Normalwerte für Pyruvat im Vollblut liegen zwischen 0,4-0,6 mg%.

Der halbautomatisierte Vorgang der Triglyceridbestimmung (Technicon^R) basiert auf den Arbeiten von Kessler und Lederer (19). Im Prinzip geht man dabei folgendermaßen vor: Die Serum- oder Plasmaprobe wird in Anwesenheit eines Bindemittels, das 2 ml Zeolite, Kupferkalk und Lloyd Reagens enthält, mit 9,5 ml Isopropylalkohol enteiweißt. Dieser Lipidextrakt wird dann in eine mit Luft unterschichtete alkoholische KOH-Lösung überführt; die Triglyceride werden in einem auf 50°C erhitzten Wasserbad zu Glycerin und FFS verseift. Nach der Verseifung wird dem Gemisch kontinuierlich ein Reagens zugegeben, wodurch Glycerin zu Formaldehyd oxidiert wird. Danach erfolgt eine Kondensation des Formaldehyd mit Diacetylaceton und Ammoniak, wodurch ein fluoreszierendes Produkt, nämlich 3,5-Diacetyl-1,4-dihydrolutidine, entsteht. Diese Oxidations- und Kondensationsschritte verlaufen ebenfalls in einem auf 50°C erwärmten Wasserbad. Nach der Erhitzung kommt das Reaktionsgemisch in das Fluorometer, in dem nach Luftentzug die Fluoreszenz gemessen wird.

Auch die Cholesterinbestimmung erfolgte automatisch im Autoanalyzer (Technicon^R). Block, Jarrett und Levine beschrieben eine neuere Bestimmungsmethode, die eine Modifikation der früheren Bestimmung nach J. Levine und B. Zak (21) darstellt. Die quantitative Bestimmung des Cholesterins beruht auf der Reaktion konzentrierter Schwefelsäure und Eisenchlorid in Essigsäure mit Steroiden, die eine 5-en, 3 β -ol-Endung haben. Mit Hilfe von Isopropylalkohol wird die Serum- bzw. Plasmaprobe enteiweißt. Ein bestimmter Teil des Extraktes läuft nach Filtrierung in das analytische Röhrensystem. Es trifft dort auf ein anhydriertes Farbreagens, das Eisenchlorid, gelöst in einer Mischung von Essig- und Schwefelsäure, enthält. Vor dem Zusammentreffen mit dem Serumextrakt wird das

Farbreagens auf 95°C erhitzt und nach Verlassen des Wasserbades mit Luft unterschichtet. Die Reaktion der Serumprobe mit dem Farbreagens findet im Vakuum statt. Die sich dabei entwickelnde Farbe wird bei 550 nm abgelesen. Diese Methode kann für Cholesterinbestimmungen in der Größenordnung von 0 bis 400 mg% angewendet werden.

C. Ergebnisse

I. Elf Diabetikern (sechs Männer, fünf Frauen) wurde das orale Antidiabetikum Glibornurid oral verabreicht und dessen Wirkung auf den Spiegel von Insulin, Blutglucose, FFS, Lactat, Pyruvat, Triglyceriden und Cholesterin untersucht. Aus den Ergebnissen wurden die Mittelwerte und deren Streuung berechnet.

Wie aus Abb.1 hervorgeht, beträgt der Ausgangswert für Insulin bei den meist übergewichtigen Diabetikern im Mittel 32,3 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 6,73. 30 Minuten nach der oralen Medikamenteneinnahme wird ein Maximum von im Mittel 57,1 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 5,19 erreicht. Zum Zeitpunkt 60 Minuten ist der Wert bereits wieder auf 39,2 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 8,07 abgesunken. Der Abfall des Insulins setzt sich kontinuierlich fort und erreicht über 38,6 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 6,91, 36,6 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 8,94, 26,6 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 8,16 und 28 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 5,73 den Endwert von 22 $\mu\text{E/ml}$ $\pm$ 9,21 bei 300 Minuten. Aus der Tabelle II sind die Insulin-Einzelwerte ersichtlich. Hier sieht man, daß einzelne Patienten niedrige Insulinwerte haben. Die hohen Mittelwerte weisen eine verhältnismäßig große Streuung auf.

In Abb.2 sind die Mittelwerte des Blutzuckerspiegels eingetragen. Der Ausgangswert liegt bei 167,2 mg% $\pm$ 24,1. 15 Minuten nach Verabreichung von Glibornurid wird ein mittlerer Blutglucosewert von 163 mg% (n=4) gemessen. Das Absinken der Blutglucosewerte setzt sich über die 30-, 45-, 60-, 75-, 90-, 105-, 120- und 180-Minuten-Meßzeiten kontinuierlich fort. Nach 240 Minuten liegt der Wert bei einem Minimum von 107 mg% $\pm$ 6,68. Bei einem Diabetiker wird das Minimum bereits nach 75 Minuten erreicht. Fünf Diabetiker zeigen ihren niedrigsten Blutglucosewert nach 120 Minuten. Drei Patienten haben den tiefsten Blutzuckerwert nach 180 Minuten. Nach 300 Minuten ist der mittlere Blutglucosewert bereits wieder auf 110,7 mg% $\pm$ 7,61 angestiegen. Die FFS zeigen einen durchschnittlichen Ausgangswert von 0,71 mval/l $\pm$ 0,097. Dieser Spiegel sinkt über 0,64 mval/l $\pm$ 0,074 bei 30 Minuten bis zu einem 60-Minuten-Wert von 0,51 mval/l $\pm$ 0,044 nach Glibornurid-Aufnahme ab. Ein Diabetiker zeigt den niedrigsten FFS-Wert schon nach 30

Minuten, drei Diabetiker nach 90 Minuten und zwei Diabetiker nach 120 Minuten. Ein Patient hat das Minimum der FFS erst nach 180 Minuten erreicht. Die mittleren FFS-Werte steigen nach dem tiefsten Punkt wieder an, nach 240 Minuten wird ein Maximalwert von $0,94 \text{ mval/l} \pm 0,092$ berechnet. Der durchschnittliche Wert der FFS nach 300 Minuten beträgt nur $0,86 \text{ mval/l} \pm 0,12$ (siehe Abb.3). Wie aus Abb.4 und Abb.5 ersichtlich, sind die Verläufe der Lactat- und Pyruvatspiegel sehr uneinheitlich. Der Ausgangswert für Lactat im Nüchternblut liegt mit im Mittel $8,88 \text{ mg\%} \pm 1,23$ im Bereich der Norm.

Der Ausgangswert des Pyruvats beträgt im Mittel $0,85 \text{ mg\%} \pm 0,064$ und liegt damit über dem Normwert von maximal $0,6 \text{ mg\%}$.

Triglyceride und Cholesterin wurden bei sieben Diabetikern bestimmt. Wegen der geringen Zahlen wurde die Streuung nicht berechnet. Der Mittelwert der Triglyceridausgangswerte im Serum beträgt $107 \text{ mg\%}$. Für den mittleren Ausgangswert des Cholesteringehalts im Serum ergeben sich $211 \text{ mg\%}$. Bei fünf Diabetikern lassen sich keine Veränderungen der Triglyceride und des Cholesterins während der Untersuchung feststellen. Bei zwei Patienten sinken die Triglyceridwerte bis zum Ende des Versuches um 25% bzw. 50% unter den Ausgangswert. Bei einem dieser Patienten sinkt gleichzeitig auch der Cholesteringehalt im Serum ab.

II. Glibornurid wurde auch acht freiwilligen Versuchspersonen gegeben. Vier dieser acht Normalpersonen wurden jeweils zweimal mit 25 mg Glibornurid belastet und erhielten außerdem in einem dritten Versuch 5 mg Glibenclamid oral. Die Versuchsanordnung blieb die gleiche wie bei den Diabetikern.

Abb.6 zeigt den Verlauf der mittleren Insulinspiegel und in Tabelle VI sind von zehn Untersuchungen die Insulineinzelwerte dargestellt. Von einer Versuchsperson konnten die Ergebnisse der Insulinbestimmungen nicht berücksichtigt werden, da ein technischer Fehler die Ergebnisse verfälschte. Der Ausgangswert zeigt im Mittel $12,6 \text{ } \mu\text{E/ml} \pm 1,83$. Schon nach 30 Minuten wird ein Gipfel mit $45 \text{ } \mu\text{E/ml} \pm 2,40$ gemessen. Nach 45 Minuten liegt der Mittelwert bei $41,0 \text{ } \mu\text{E/ml}$, wobei Insulin zu diesem Zeitpunkt nur bei sechs Normalpersonen bestimmt wurde; diese Patienten hatten den höchsten Insulinspiegel ebenfalls nach 30 Minuten. Der 60-Minutenwert beträgt bereits wieder $18,9 \text{ } \mu\text{E/ml} \pm 3,45$. Über $15,8 \text{ } \mu\text{E/ml} \pm 2,15$ bei 90 Minuten, $16,0 \text{ } \mu\text{E/ml} \pm 2,74$ bei 120 Minuten, $14 \text{ } \mu\text{E/ml} \pm 2,84$ bei 180 Minuten und $13,8 \text{ } \mu\text{E/ml} \pm 1,8$ bei 240 Minuten fällt die Kurve der Insulinspiegel bis auf $10,3 \text{ } \mu\text{E/ml}$ (n=3) nach 300 Minuten

ab.

Auch hier zeigen die Maxima eine relativ große Streuung(siehe 30- und 45-Minutenwerte in Tabelle VI).

Die Blutglucose-Ausgangswerte der Gesunden liegen im Mittel bei $80,8 \text{ mg\%} \pm 1,76$ (siehe Abb.7 - Einzelwerte und Mittelwerte in Tabelle VII). Nach der Einnahme des Sulfonylharnstoffpräparates fallen die Werte über $74,9 \text{ mg\%} \pm 2,34$ nach 30 Minuten, auf $58,5 \text{ mg\%} \pm 4,19$ nach 60 Minuten ab. Dieser 60-Minutenwert ist der niedrigste Blutglucosemittelwert. Bei den Diabetikern war das Minimum der Blutglucosemittelwerte erst 240 Minuten nach oraler Gabe von Glibornurid erreicht. Bei sieben Patienten wurde der Versuch bis 300 Minuten nach Medikamentengabe ausgedehnt. Es zeigt sich bei einem Mittelwert von $107 \text{ mg\%}$ eine gewisse Tendenz zum Wiederanstieg der Blutglucosewerte. Bei den Normalpersonen steigen die Blutglucosemittelwerte im weiteren Verlauf wieder an und erreichen nach 240 Minuten den Mittelwert von $66,2 \text{ mg\%} \pm 3,26$. Bei sieben Gesunden beträgt der durchschnittliche Blutglucosewert 300 Minuten nach Medikamentengabe $65,5 \text{ mg\%} \pm 3,25$.

In Abb.8 sind die Mittelwerte der FFS dargestellt. Die Ausgangswerte liegen im Mittel bei $0,54 \text{ mval/l} \pm 0,052$. Nach 30 Minuten sind die FFS auf einen Wert von $0,52 \text{ mval/l} \pm 0,062$ und nach 60 Minuten auf einen mittleren Wert von $0,48 \text{ mval/l} \pm 0,059$ abgesunken. Danach steigen die Mittelwerte der FFS über den 90-Minutenwert von $0,52 \text{ mval/l} \pm 0,043$, den 120-Minutenwert von $0,54 \text{ mval/l} \pm 0,042$ und den 180-Minutenwert von durchschnittlich $0,67 \text{ mval/l} \pm 0,043$ bis zum mittleren 240-Minutenwert von $0,83 \text{ mval/l} \pm 0,042$. 300 Minuten nach Glibornurid-Belastung liegen die FFS mit einem Mittelwert von $0,69 \text{ mval/l} \pm 0,069$ knapp über dem Ausgangswert, wobei die Streuung deutlich größer geworden ist.

Bei den Diabetikern wurden wie bei den Normalpersonen die niedrigsten Werte der FFS nach 60 Minuten, die höchsten Mittelwerte der FFS nach 240 Minuten gemessen.

Wie bei den Diabetikern verlaufen die Kurven der Mittelwerte der Lactat- und Pyruvatspiegel bei den Gesunden uncharakteristisch (siehe Abb.9 und 10).

Das Cholesterin und die Triglyceride im Serum wurden bei sechs Normalpersonen bestimmt. Die Ausgangswerte für die Triglyceride liegen durchschnittlich bei $73 \text{ mg\%}$. Fünf Versuchspersonen zeigen einen leichten Triglycerid-Abfall während des Versuchs, wobei die Cholesterinwerte bei vier von diesen Versuchspersonen

konstant blieben. Nur bei einer Normalperson konnte man einen gleichzeitigen Cholesterinabfall um 40 mg% bei einem Ausgangswert von 185 mg% beobachten.

Der Cholesterinausgangswert liegt bei den gesunden Versuchspersonen im Mittel um 185 mg%. Bei drei Versuchspersonen ist ein zwischen 20 mg% und 40 mg% schwankender Abfall zu verzeichnen bei konstanten Triglyceridwerten.

In Tabelle XI sind die Werte der untersuchten Parameter Insulin, Blutglucose, Lactat, Pyruvat, Triglyceride und des Cholesterins von vier gesunden Versuchspersonen nach oraler Gabe von 5 mg Glibenclamid eingetragen.

Die Insulinausgangswerte liegen im Mittel bei 12,1 μ E/ml. Der Mittelwert der Insulinspiegel steigt nach Glibenclamidgabe allmählich über einen 90-Minuten-Wert von 19 μ E/ml bis zum 240-Minuten-Wert von 21,5 μ E/ml an. Eine der vier Versuchspersonen zeigt während des ganzen Versuches keine Veränderung der Insulinspiegel. Der Blutglucosespiegel beträgt zu Beginn des Versuches im Mittel 76,75 mg% und fällt auf ein Minimum von 50 mg% 105 Minuten nach Glibenclamidgabe ab. Schon nach 120 Minuten ist wieder ein mittlerer Blutzuckerwert von 59 mg% zu verzeichnen und nach 300 Minuten liegt ein mittlerer Wert von 70,5 mg% vor.

Die FFS haben vor Medikamentengabe ein mittleres Niveau von 0,67 mval/l. Über 0,62 mval/l nach 30 Minuten und 0,57 mval/l nach 60 Minuten ist der niedrigste Wert der FFS nach 90 Minuten mit 0,51 mval/l zu messen. Vom 120-Minuten-Wert von 0,78 mval/l steigen die FFS bis zu einem 300-Minutenwert von 1,03 mval/l an.

Die Ausgangsspiegel von Lactat und Pyruvat liegen im Bereich der Norm. Wie bei den Diabetikern und den Normalpersonen nach Glibornurid-Belastung verlaufen auch hier die Kurven sehr uncharakteristisch.

Die Triglyceride und der Cholesteringehalt im Serum wurden nur zum Zeitpunkt 0, nach 90 Minuten und nach 300 Minuten gemessen. Die Triglyceride fallen nur bei einer Versuchsperson von 135 mg% auf 55 mg% ab. Bei den übrigen drei Versuchspersonen bleibt der Triglyceridspiegel konstant bei einem Mittelwert von 58 mg%.

Der Cholesterinspiegel liegt im Durchschnitt zu Beginn des Versuches bei 252 mg%. Bei zwei der vier gesunden Versuchspersonen ist ein Abfall bis 50% im Laufe des Versuches zu verzeichnen, während bei einer dieser Versuchspersonen ein gleichzeitiger Abfall der Triglyceride von 135 mg% auf 55 mg% zu verzeichnen ist. Bei

den anderen zwei Versuchspersonen bleibt der Cholesteringehalt mit 150 bzw. 210 mg% unverändert.

D. Diskussion: Wie aus unseren Versuchsergebnissen hervorgeht, weisen fünf normalgewichtige Diabetiker Insulinwerte im Nüchternserum auf, die mit 4,5 $\mu\text{E/ml}$ bis 25 $\mu\text{E/ml}$ im Bereich der Norm liegen. Der mittlere Höchstanstieg beträgt bei diesen fünf Versuchspersonen nach 30 Minuten 10,9 $\mu\text{E/ml}$ über dem Ausgangswert. Die Insulinwerte am Ende des Versuches waren bis auf zwei dieser Patienten unter dem Ausgangswert; bei einem Patienten war der Insulinwert am Ende des Versuches größer als der Ausgangswert. Zwei Patienten zeigten den gleichen Insulinwert am Anfang und am Ende des Versuchs. Sechs Diabetiker zeigen erhöhte Insulinausgangswerte; fünf dieser Patienten sind übergewichtig. Nach 30 Minuten wird der Insulinhöchstwert mit im Mittel 49,0 $\mu\text{E/ml}$ gemessen. Kreisberg und Mitarbeiter beobachteten beispielsweise neben vielen anderen ebenfalls bei übergewichtigen Diabetikern erhöhte Insulinwerte im Nüchternserum(20). Auch hier entsprechen die Insulinwerte am Ende der Untersuchung nach i.v.-Belastung mit Tolbutamid nicht immer den Nüchternausgangswerten.

Dagegen liegen die Insulinspiegel bei den gesunden, normalgewichtigen Versuchspersonen mit 5,5 bis 22,0 $\mu\text{E/ml}$ im Bereich der Norm. Hier ist nach 30 Minuten der höchste Insulinwert von im Mittel 33,0 $\mu\text{E/ml}$ erreicht. Sechs Normalpersonen zeigen gleiche Insulinwerte am Anfang und am Ende des Versuches. Die übrigen weisen am Ende des Versuches einen erhöhten Insulinspiegel auf. Jede der gesunden Versuchspersonen reagierte auf Glibornurid-Belastung mit einem Insulinspiegelanstieg.

Drei gesunden Versuchspersonen wurde je zweimal 25 mg Glibornurid und einmal 5 mg Glibenclamid oral verabreicht. Der Abstand zwischen den einzelnen Versuchen betrug 5-6 Tage: Bei einer Normalperson findet sich bei der ersten Verabreichung von 25 mg Glibornurid ein Insulianstieg von 22 $\mu\text{E/ml}$ auf 33 $\mu\text{E/ml}$ in einem Zeitraum von 120 Minuten. Im zweiten Versuch mit Glibornurid erreicht das Insulin einen Höchstwert von 104 $\mu\text{E/ml}$ schon nach 30 Minuten. Der Ausgangswert lag ebenfalls bei 22 $\mu\text{E/ml}$.

Bei einer weiteren Versuchsperson beträgt der Insulinausgangswert beim 1.Versuch mit Glibornurid wie beim 2.Versuch 8 $\mu\text{E/ml}$. Beim 1.Versuch wird das Insulinmaximum von 14 $\mu\text{E/ml}$ nach 45 Minuten erreicht. Beim 2.Versuch wird ein Höchstwert von 25 $\mu\text{E/ml}$ 60 Minuten nach Medikation gemessen. Bei der dritten Versuchsperson beträgt

die Insulinhöchstkonzentration 124 $\mu\text{E}/\text{ml}$ nach 45 Minuten bei einem Ausgangswert von 12,5 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Im 2.Glibornurid-Versuch liegt der Höchstwert nur bei 21 $\mu\text{E}/\text{ml}$ nach 15 Minuten bei gleichem Ausgangswert wie beim 1.Versuch.

Diese an den drei Versuchspersonen demonstrierten unterschiedlichen Insulinreaktionen auf orale Sulfonylharnstoffgabe in zwei ganz gleich angeordneten und ablaufenden Versuchen, wurden bereits häufig in der Literatur beschrieben. So beobachteten einerseits Pfeiffer und Mitarbeiter, Gambassi und Pirelli sowie Bellens(26,8) bei Gesunden nach oraler oder i.v. Verabreichung von Sulfonylharnstoffen im allgemeinen einen deutlichen Anstieg der SILA(Serum-Insulin-Like-Activity), Yalow und Mitarbeiter(36) bei Altersdiabetikern einen deutlichen Anstieg der SILA. Auf der anderen Seite stellten Renold, Seltzer und Smith, Humbel und Mitarbeiter(30,33, 17) trotz ungefähr gleicher Dosierung von 10 bis 30 mg pro kg Körpergewicht Carbutamid und Tolbutamid unter konstanten Versuchsbedingungen und Bestimmungsmethoden keinerlei Veränderung in der peripheren SILA beim Menschen fest. Bezüglich Insulin bestehen in den Untersuchungsergebnissen beim Menschen nach akuter Sulfonylharnstoffgabe Differenzen, die sich zunächst weder als dosisbedingt noch methodisch erklären lassen. Unterschiedliche Resorptionsraten der Sulfonylharnstoffe bieten sich als mögliche Erklärung an.

Nach dem Insulinanstieg kann man beim Diabetiker eine deutliche Blutglucosesenkung feststellen, die erst nach 240 Minuten bei einem mittleren Minimum von 111 mg% bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 167,2 mg% angelangt ist.

Das mittlere Minimum bei den gesunden Versuchspersonen ist im Gegensatz zu den Diabetikern schon nach 60 Minuten mit im Mittel 58,5 mg% erreicht, was von Herrlinger und Mitarbeitern(14) bestätigt wurde. Der mittlere Blutglucoseabfall nach Glibornuridgabe beträgt beim Gesunden 31,9 mg%.

Die Bestimmung der FFS im Nüchternblut unserer Patienten mit Diabetes mellitus ergibt erhöhte Werte im Bereich von 0,70 mval/l. Der mittlere maximale Abfall der FFS beträgt bei den Diabetikern 0,36 mval/l 60 Minuten nach Glibornuridgabe. Diesem Abfall geht ein Anstieg des Seruminsulins voraus, so daß er wahrscheinlich auf den antilipolytischen Effekt des körpereigenen Insulins zurückzuführen ist. Danach kommt es zu einem erheblichen Anstieg der FFS im Durchschnitt um 0,61 mval/l bei sieben Diabetikern. Diese Er-

gebnisse sind an Hand von Untersuchungen von Schmidt und Mitarbeitern(32) zu erklären: Da die Hauptwirkung der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe im wesentlichen in einer Stimulation der Insulinfreisetzung besteht, lassen sich Untersuchungen über die Wirkung von Insulin auf die Spiegel der FFS mit unseren Untersuchungen vergleichen: Schmidt und Mitarbeiter beobachteten nach Gabe von 0,1 I.E. Altinsulin i.v. nach 15-30 Minuten einen Abfall der FFS, anschließend einen Anstieg der FFS. Die Konzentrationsabläufe ähneln denen nach Glibornuridgabe. Der gegenregulative Effekt - der Wiederanstieg der FFS - läßt sich im wesentlichen auf eine Wirkung der Katecholamine zurückführen, denn durch α -Rezeptorenblockade kann der erneute Anstieg der FFS-Spiegel nach dem anfänglichen Abfall gehemmt werden. Von Kattermann und Mitarbeitern(18) sind Versuche beschrieben, bei denen 1-2 Gramm Tolbutamid verabreicht wurden: Die FFS und Ketonkörper zeigen einen leichten, nicht signifikanten Abfall ohne deutliche Wirkung auf die Triglycerid- und Cholesterinspiegel. Nach Kattermann und Mitarbeitern(18) greifen die Sulfonylharnstoffe über Insulin in der Leber in soweit ein, als Insulin die Bildung und Abgabe der Glucose hemmt.

Der antilipolytische Effekt könnte jedoch nicht nur insulinbedingt sein, sondern könnte auch über einen direkten Effekt der Antidiabetika auf die Lipolyse im Fettgewebe zustandekommen, was z.B. von Stone und Mitarbeitern in vitro für Tolbutamid gezeigt werden konnte.

In unseren Untersuchungen fallen bei den Diabetikern wie auch bei den gesunden Versuchspersonen, bei denen nur zwei erhöhte Ausgangswerte mit 0,76 bzw. 0,87 mval/l zeigen, die FFS-Konzentrationen nach 60 Minuten im Durchschnitt um 0,16 mval/l ab. Nach diesem Abfall kommt es zu einem erheblichen Anstieg der FFS bei sieben Diabetikern und zwar im Mittel um 0,61 mval/l. Bei diesen sieben Patienten liegt der Endwert der FFS im Durchschnitt um 0,27 mval/l höher als der Ausgangswert der FFS. Auch bei den Normalpersonen tritt diese gesteigerte Lipolyse auf, wobei die FFS bis zum Ende des Versuches um durchschnittlich 0,30 mval/l gegenüber dem Ausgangswert ansteigen.

Die Lactat- und Pyruvatbestimmungswerte sind in unseren Untersuchungen sehr unterschiedlich. Es läßt sich kein charakteristischer Kurvenverlauf feststellen. Über das Verhalten der Lactatspiegel nach Gabe von oralen Sulfonylharnstoffen liegen sehr unter-

schiedliche Ergebnisse vor: Appels und Mitarbeiter(1) beobachteten große Schwankungen der Lactatspiegel nach Tolbutamidverabreichung. Foa et al.(6) fanden einen Abfall der Blutlactat- und Pyruvatwerte nach Sulfonylharnstoffgabe. Bei Untersuchungen von Miller blieben die Lactat- und Pyruvatspiegel nach Tolbutamidgabe konstant, während bei Renold et al., Moorhouse und Kark, Foa et al.(29,24,6) die Lactat- und Pyruvatspiegel nach Insulingabe in typischer Weise ansteigen. Gialrom-Grassi und Mitarbeiter(9) fanden nach Insulininjektion einen Pyruvatabfall.

Wie bereits in den Ergebnissen beschrieben, fallen bei fünf Versuchspersonen die Triglyceride und das Cholesterin nur bei einer Versuchsperson gegen Ende des Versuches leicht ab. Auch Kattermann und Mitarbeiter(18) fanden nach Tolbutamidverabreichung keine deutliche Wirkung auf das Cholesterin und die Triglyceride im Serum.

Um die Wirkungsweise von Glibornurid genauer beurteilen zu können, wurden bei vier gesunden Versuchspersonenvergleichende Tests mit Glibenclamid vorgenommen.

Der mittlere Blutglucoseabfall ist nach Glibornurid- und Glibenclamidgabe in etwa gleichzusetzen. Nach Gabe von Glibenclamid läßt sich in der Reaktion der FFS-, Insulin-, Lactat-, Pyruvat-, Triglycerid- und Cholesterinspiegels kein wesentlicher Unterschied zur Reaktion nach Glibornuridverabreichung erkennen.

E. Zusammenfassung: 11 Diabetiker und 8 stoffwechselgesunde Normalpersonen erhielten in jeweils 11 Untersuchungen 25 mg Glibornurid per os. Vier der gesunden Versuchspersonen bekamen im Wechsel - bei einem Mindestabstand von 5 Tagen - 25 mg Glibornurid, 5 mg Glibenclamid und 25 mg Glibornurid per os. Vor und bis zu 300 Minuten nach oraler Antidiabetikumgabe wurden folgende Stoffwechselfparameter aus dem Blut bzw. Serum bestimmt: Insulin, Blutglucose, freie Fettsäuren, Lactat, Pyruvat, Triglyceride und Cholesterin.

Bei den Diabetikern wird der Insulinanstieg mit einem Maximum nach 30 Minuten von einem gleichzeitigen Absinken der FFS bis zum durchschnittlichen Minimum 60 Minuten nach Glibornuridgabe begleitet, während die Blutglucose von einem erhöhten Ausgangsniveau nach 240 Minuten ein durchschnittliches Minimum erreicht. Die FFS steigen nach einem anfänglichen Abfall nach 60 Minuten wieder an, wobei der Endwert über dem Ausgangswert liegt. Bei

den gesunden freiwilligen Versuchspersonen liegt der maximale mittlere Insulinanstieg wie bei den Diabetikern 30 Minuten nach Glibornuridgabe. Die FFS sinken bei den gesunden Normalpersonen ebenfalls wie bei den Diabetikern auf einen mittleren niedrigsten Wert nach 60 Minuten. Die Blutglucose fällt bei den freiwilligen Versuchspersonen jedoch schon nach 60 Minuten auf das mittlere Minimum.

Sowohl bei den Diabetikern als auch bei den Normalpersonen zeigen die Lactat- und Pyruvatkurven keinen charakteristischen Verlauf. Die Triglycerid- und Cholesterinspiegel bleiben im Mittel während der Dauer des Versuches unverändert.

Die vergleichenden Versuche mit Glibornurid und Glibenclamid ergaben, daß Glibornurid bezüglich der Insulinausschüttung eine etwas stärkere Wirkung als Glibenclamid besitzt. Der Blutzuckerabfall ist bei beiden Medikamenten ungefähr gleich groß; auch die übrigen untersuchten Parameter zeigen keine großen Abweichungen.

F. Tabelle I: Blutzuckerwerte von 11 Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Die Konzentrationsangabe erfolgt in mg pro 100 ml Blut.

Min.	-10,0	↓ +15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+180	+240	+300
J.He.	139,0	--	135	--	132	--	125	---	117	119	---	---
P.Goe.	111,0	--	106	--	95	--	75	---	64	65	78	78
P.Er.	99,5	--	90	--	80	--	70	---	69	60	61	62
F.Rö.	327,5	--	325	--	310	--	320	---	287,5	257	231	231
P.Fae.	126,0	--	104	--	95	--	78	---	71	68	77	79
S.Ha.	88,0	--	81	65	72	52	55,5	59	60	82	72,5	63
H.Ho.	224,0	219	215	--	212	--	174	---	149	120	109,5	99
M.Ru.	190,0	188	190	180	204	150	155	135	135	160	160	163
E.Za.	114,5	115	105	110	90	81	78	78	75	68	68	---
H.Ha.	133,0	131	120	122	121	118	119	119	112	--	--	---
M.Achh.	286,5	---	250	260	245	250	245	218	212	310	--	---
Mittelwert	167,2	163	156,4	147	150,5	130	135,9	122	122,9	120,9	107	110,7
n	11		11		11		11		11	10	8	7
Stand.-abw. v. MW.	±24,1		±23,65		±23,98		±24,88		±6,81	±25,3	±6,68	±7,61

Tabelle II: Seruminsulinwerte von 11 Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration in µE pro ml.

Min.	-10,0	↓ +15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+180	+240	+300
J.He.	54,5	--	--	--	53	--	74	---	90	80	---	---
P.Goe.	35,0	--	128	--	68	--	46	---	46	35	44	52
P.Er.	23,0	--	31	--	28	--	24	---	9	17	--	6
F.Rö.	10,9	--	16	--	11	--	11	---	11	15	--	---
P.Fae.	25,0	--	33	--	14	--	40	---	23	18	13	11
S.Ha.	10,5	10	21	--	16	10	--	---	10	10	--	---
H.Ho.	4,5	5	5	5	12	--	9	---	19	13	--	---
M.Ru.	41,5	63	63	63	57	45	39	35	--	--	31	35
E.Za.	29,0	34	62	53	45	42	42	30	36	25	25	---
H.Ha.	77,0	138	188	175	98	77	71	66	76	--	--	---
M.Achh.	45,0	40	43	36	30	--	30	36	46	--	27	---
Mittelwert	32,3	48,3	57,1		39,2		38,6		36,6	26,6	28,0	22,0
n	11		11		11		10		10	8	5	5
Stand.-abw. v. MW.	±6,73		±5,19		±8,07		±6,91		±8,94	±8,16	±5,73	±9,21

Tabelle III: FFS-Werte von 11 Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration im Serum in mval pro 1000 ml.

Konzentration im Serum in mval pro 1000 ml

Min.	-10,0	↓ 25 mg Ro6-4563 +30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
J.He.	0,56	0,59	0,67	1,29	0,58	0,74	---	---
P.Goe.	1,29	0,89	0,44	0,42	0,42	1,47	1,43	1,40
P.Er.	0,22	0,21	0,19	0,22	0,35	1,15	0,83	0,52
F.Rö.	0,62	0,70	0,52	0,45	0,41	0,48	0,58	0,61
P.Fae.	0,23	0,42	0,51	0,44	0,36	0,92	0,72	0,63
S.Ha.	0,70	0,48	0,50	0,60	0,83	0,87	0,82	0,80
H.Ho.	0,73	0,51	0,57	0,62	0,44	0,86	0,95	1,05
M.Ru.	0,62	0,77	0,33	0,34	0,65	0,86	1,04	1,03
E.Za.	1,20	1,11	0,65	0,58	0,71	0,84	1,16	---
H.Ha.	0,61	0,57	0,52	0,39	0,42	---	---	---
M.Achh.	1,00	0,79	0,68	0,57	0,51	0,50	---	---
Mittelwert	0,71	0,64	0,51	0,54	0,52	0,87	0,94	0,86
n	11	11	11	11	11	10	8	7
Stand.	±0,097	±0,074	±0,044	±0,083	±0,047	±0,091	±0,092	±0,12
-abw.								
v. MW.								

Tabelle IV: Lactatwerte von 10 Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration in mg pro 100 ml Blut.

Min.	-10,0	↓ 25 mg Ro6-4563 +30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
J.He.	11,40	16,45	12,22	8,81	16,21	18,45	---	---
P.Er.	16,40	10,98	11,63	12,10	12,57	12,45	13,39	14,33
F.Rö.	8,64	11,28	25,03	-----	-----	16,09	10,81	5,99
P.Fae.	8,52	5,99	5,29	5,99	5,29	6,11	7,28	5,05
S.Ha.	10,28	8,69	16,21	8,39	10,60	11,87	8,58	11,28
H.Ho.	6,46	5,76	6,34	5,29	5,52	6,23	7,17	8,11
M.Ru.	4,99	5,99	5,29	2,94	5,76	9,52	9,87	9,87
E.Za.	5,11	3,88	6,93	3,99	4,23	3,40	4,82	---
H.Ha.	8,04	5,17	8,20	7,40	8,81	---	---	---
M.Achh.	8,98	7,17	8,58	9,28	7,64	7,87	7,28	---
Mittelwert	8,88	8,14	10,57	7,13	8,51	9,11	8,65	9,10
n	10	10	10	9	9	9	8	6
Stand.	±1,23	±1,2	±1,95	±0,96	±1,31	±1,62	±0,94	±1,39
-abw.								
v. MW.								

Tabelle V: Pyruvatwerte von 11 Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration in mg pro 100 ml Blut.

Min.	-10,0	+30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
J.He.	1,01	0,87	0,82	0,56	1,03	0,94	---	---
P.Goe.	0,80	0,76	0,62	0,87	0,85	0,62	0,81	---
P.Er.	0,63	0,78	0,54	0,59	0,65	0,80	0,81	0,83
F.Rö.	0,63	0,62	0,45	0,45	0,45	0,46	0,47	0,56
P.Fae.	0,85	0,47	0,46	0,52	0,78	0,58	0,58	0,47
S.Ha.	0,75	0,74	0,74	0,76	0,87	0,73	0,89	0,78
H.Ho.	0,69	0,48	0,52	0,53	0,70	0,36	0,54	0,69
M.Ru.	0,94	0,93	0,55	0,82	1,07	0,64	0,82	0,84
E.Za.	0,71	0,68	0,65	0,74	0,56	0,70	0,70	----
H.Ha.	1,34	1,17	1,18	1,10	1,29	----	----	----
M.Achh.	1,01	0,58	0,68	0,57	0,58	0,65	0,52	----
Mittelwert	0,85	0,73	0,69	0,68	0,80	0,65	0,68	0,69
n	11	11	11	11	11	10	9	6
Stand. abw.	±0,064	±0,062	±0,067	±0,059	±0,076	±0,052	±0,032	±0,062
v. MW.								

Tabelle VI: Seruminsulinwerte von 10 Gesunden nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration in $\mu\text{E/ml}$. Personen mit* Doppelbelastung mit 25 mg Ro6-4563 und 5 mg HB-419 (siehe auch Tab. VII, VIII, IX, X).

[illegible]

Tabelle VII: Blutzuckerwerte von 11 Gesunden nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration in mg pro 100 ml Blut.

Min.	-10,0	25 mg ↓ +15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+180	+240	+300
F.Wi.	83,5	--	85	--	80	--	64	---	60	64	80	72
H.Wa.	85,5	71	74	--	70	71	72	70	72	66	60	60
H.Wa.*	80,0	76	62	40	50	55	67	65	62	66	68	--
P.Cl.	88,0	87	84	72	57	44	67	70	80	98	80	--
P.Cl.*	82,0	60	79	52	48	61	52	61	62	65	82	--
I.Dö.	84,5	88	77	50	33	59	57	60	65	63	65	77
I.Dö.*	77,6	62	65	70	65	68	52	52	55	50	50	--
H.Ko.*	82,0	--	76	--	54	--	42	--	55	63	68	68
B.Gei.	68,0	--	68	---	47	---	55	--	59	65	62	60
M.Scha.	72,0	--	77	--	65	--	61	--	60	52	52	52
Lin.	85,0	--	83	--	75	--	70	--	68	62	62	70
Mittelwert	80,82	74,0	74,9	56,8	58,5	59,6	59,9	63,0	63,4	64,8	66,2	65,6
n	11		11		11		11		11	11	11	7
Stand. abw.	±1,76		±2,34		±4,19		±2,76		±2,26	±3,7	±3,26	±3,25
v.MW.												

Tabelle VIII: FFS-Werte von 11 Gesunden nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration im Serum in mval pro l.

	25 mg Ro6-4563											
Min.	-10,0	15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+180	+240	+300
F.Wi.	0,48	--	0,48	--	0,41	--	0,41	---	0,37	0,60	0,84	0,90
H.Wa.	0,38	--	0,33	--	0,66	--	0,87	---	0,85	0,93	0,53	0,63
H.Wa.*	0,26	--	0,24	--	0,28	--	0,57	---	0,59	0,68	0,89	----
P.Cl.	0,50	--	0,46	--	0,45	--	0,57	---	0,60	0,65	0,78	----
P.Cl.*	0,44	--	0,30	--	0,28	--	0,34	---	0,37	0,63	0,81	----
I.Dö.	0,54	--	0,47	0,28	0,22	0,34	0,37	---	0,53	0,63	0,83	0,91
I.Dö.*	0,76	0,75	0,68	0,64	0,55	--	0,47	---	0,65	0,68	0,98	----
H.Ko.*	0,65	--	0,61	--	0,54	--	0,52	---	0,61	0,80	0,80	0,71
B.Gei.	0,61	--	0,62	--	0,45	--	0,55	---	0,52	0,85	1,08	----
M.Scha.	0,44	--	0,55	--	0,55	--	0,50	---	0,42	0,53	0,85	0,66
Lin.	0,87	--	0,98	--	0,91	--	0,59	---	0,49	0,42	0,70	0,91
Mittelwert	0,54		0,52		0,48		0,52		0,54	0,67	0,83	0,69
n	11		11		11		11		11	11	11	6
Stand. abw. v. MW.	±0,052		±0,062		±0,059		±0,043		±0,042	±0,043	±0,042	±0,069

Tabelle IX: Lactatwerte von 11 Gesunden nach einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration in mg pro 100 ml Blut.

25 mg Ro6-4563								
Min.	-10,0	+30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
F.Wi.	8,04	10,34	10,60	10,69	9,05	4,70	4,93	7,40
H.Wa.	4,87	4,58	4,46	8,22	5,75	3,76	7,75	9,10
H.Wa.	7,64	8,11	13,05	10,35	9,40	7,99	10,23	----
P.Cl.	6,35	5,52	3,41	6,70	4,71	6,23	5,76	----
P.Cl.	6,99	7,75	9,75	9,28	8,93	12,90	8,20	----
I.Dö.	7,68	8,69	7,98	11,63	9,75	9,16	10,10	9,28
I.Dö.	6,05	5,52	5,64	5,52	5,17	5,99	14,33	----
H.Ko.	6,10	5,90	7,50	6,80	7,10	6,50	5,90	6,10
B.Gei.	7,50	7,30	7,10	7,70	8,20	7,10	8,20	7,50
M.Scha.	8,50	7,60	7,50	8,40	7,10	7,10	7,80	7,60
Lin.	7,20	7,70	7,10	7,90	7,90	9,80	7,70	8,00
Mittelwert	6,99	7,18	7,64	8,47	7,55	7,38	8,26	4,99
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Stand. abw.	±0,32	±0,50	±0,82	±0,56	±0,52	±0,77	±0,78	±1,24
v.MW.								

Tabelle X: Pyruvatwerte von 11 Gesunden nach einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563. Konzentration in mg pro 100 ml Blut.

25 mg Ro6-4563								
Min.	-10,0	+30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
F.Wi.	0,63	0,58	0,49	0,60	0,65	0,59	0,60	0,60
H.Wa.	0,56	0,49	0,62	0,52	0,45	0,58	0,62	0,63
H.Wa.	0,59	0,65	0,69	0,56	0,54	0,64	0,52	----
P.Cl.	0,60	0,34	0,25	0,32	0,23	0,15	0,24	----
P.Cl.	0,66	0,66	0,83	0,73	0,58	0,73	0,96	----
I.Dö.	0,70	0,31	0,80	0,30	0,20	0,32	0,28	0,11
I.Dö.	0,66	0,62	0,71	0,38	0,38	0,44	0,67	----
H.Ko.	0,80	0,81	1,03	1,18	1,06	0,96	1,00	0,96
B.Gei.	0,49	0,55	0,64	0,52	0,48	0,57	0,50	0,55
M.Scha.	0,50	0,50	0,56	0,62	0,78	0,89	0,78	0,76
Lin.	0,50	0,49	0,51	0,70	0,89	1,10	0,89	0,83
Mittelwert	0,61	0,55	0,65	0,58	0,56	0,63	0,64	0,40
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Stand. abw.	±0,029	±0,043	±0,060	±0,073	±0,083	±0,080	±0,076	±0,14
v. MW.								

Tabelle XI:

Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 5 mg HB-419 an vier Gesunden (2 männliche und 2 weibliche Versuchspersonen) auf den Insulin-, BZ-, FFS-, Lactat-, Pyruvat-, Triglycerid- und Cholesterinspiegel.

I N S U L I N

Konzentration im Serum in μ E pro ml
5mg HB-419

Min.	-10,0	↓ +15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+180	+240	+300
H.Wa.	23	26	18	18	18	18	25	---	---	39	33	---
P.Cl.	8,5	7	7	7	10	13	16	15	11	5	10	---
I.Dö.	12	13	15	16	21	21	29	25	37	34	38	30
H.Ko.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mittelwert	12,1	13	11	11,5	13,5	12	18	15	18	21	21,5	17

B L U T Z U C K E R

Konzentration in mg pro 100 ml
5 mg HB-419

Min.	-10,0	↓ +15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+180	+240	+300
H.Wa.	70	--	70	66	---	66	60	51	---	48	48	---
P.Cl.	82,6	82	57	76	74	70	61	49	60	60	49	---
I.Dö.	80,5	79	77	63	56	55	52	50	47	53	60	68
H.Ko.	74,0	--	73	--	--	72	67	--	70	--	65	73
Mittelwert	76,7		69		70	66	60	60	59	54	55,5	70

F R E I E F E T T S A U R E N

Konzentration in mval pro 1000 ml
5mg HB-419

Min.	-10,0	↓ +30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
H.Wa.	0,35	0,44	--	0,47	---	0,35	0,62	---
P.Cl.	0,67	0,51	0,43	0,26	0,49	0,63	0,88	---
I.Dö.	0,89	0,85	0,68	0,70	1,12	1,26	1,03	1,20
H.Ko.	0,76	0,67	0,59	0,63	0,73	0,00	0,95	0,97
Mittelwert	0,67	0,62	0,57	0,51	0,78	0,75	0,87	1,08

Fortsetzung von Tabelle XI:

L A C T A T

Konzentration in μg pro 100 ml

5 mg HB-419

Min.	-10,0	+30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
H.Wa.	6,11	4,58	--	3,99	---	7,52	7,87	---
P.Cl.	6,58	3,99	4,94	5,90	5,41	7,10	4,58	---
I.Dö.	4,02	3,99	7,10	5,64	5,52	10,30	4,71	6,46
H.Ko.	7,05	7,87	7,52	8,46	9,17	8,70	10,45	10,45
Mittelwert	5,94	5,11	6,52	5,99	6,70	8,40	6,90	8,45

P Y R U V A T

Konzentration in mg pro 100 ml

5 mg HB-419

Min.	-10,0	+30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
H.Wa.	0,86	--	--	--	---	0,78	0,69	---
P.Cl.	0,66	0,62	0,60	0,58	0,67	0,56	0,56	---
I.Dö.	0,65	0,52	0,61	0,54	0,63	0,69	0,57	0,52
H.Ko.	0,42	0,24	0,42	0,43	0,25	0,19	0,38	0,33
Mittelwert	0,65	0,46	0,54	0,52	0,52	0,55	0,55	0,42

T R I G Y C E R I D E

Konzentration in mg pro 100 ml

5 mg HB-419

Min.	-10,0	+30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
H.Wa.	90	--	--	95	---	---	---	90
P.Cl.	45	--	--	50	---	---	---	40
I.Dö.	50	--	--	40	---	---	---	40
H.Ko.	135	--	--	--	---	---	50	55
Mittelwert	80			62				56

C H O L E S T E R I N

Konzentration in mg pro 100 ml

5 mg HB-419

Min.	-10,0	+30	+60	+90	+120	+180	+240	+300
H.Wa.	150	--	--	155	---	150	---	---
P.Cl.	220	--	--	210	---	---	---	210
I.Dö.	305	--	210	200	---	---	---	210
H.Ko.	335	--	--	280	---	---	290	---
Mittelwert	252			211				210

Tabelle XII: Übersicht über Alter, Größe, Gewicht und Diagnose der diabetischen Versuchspersonen.

Diabetiker: Alter: 21-80 Jahre

Durchschnittsalter: 64 Jahre

J.He.: 80 Jahre

Größe: 171 cm

Gewicht: 68 kg

Diagnose: Diabetes mellitus

P.Goe.: 52 Jahre

Größe: 165 cm

Gewicht: 70 kg

Diagnose: Diabetes mellitus

P.Er.: 21 Jahre

Größe: 164 cm

Gewicht: 49 kg

Diagnose: Latenter Diabetes

F.Rö.: 78 Jahre

Größe: 154 cm

Gewicht: 59 kg

Diagnose: Diabetes mellitus

P.Fä.: 69 Jahre

Größe: 173 cm

Gewicht: 80 kg 2,5 kg Übergewicht

Diagnose: Diabetes mellitus

S.Ha.: 76 Jahre

Größe: 167 cm

Gewicht: 78 kg 6,5 kg Übergewicht

Diagnose: Latenter Diabetes

H.Ha.: 55 Jahre

Größe: 175 cm

Gewicht: 75 kg

Diagnose: Diabetes mellitus

M.Ru.: 62 Jahre

Größe: 154 cm

Gewicht: 66 kg 7,0 kg Übergewicht

Diagnose: Diabetes mellitus

E.Za.: 67 Jahre

Größe: 160 cm

Gewicht: 54 kg

Diagnose: Diabetes mellitus

H.Ha.: 75 Jahre

Größe: 176 cm

Gewicht: 100 kg 19,5 kg Übergewicht

Diagnose: Diabetes mellitus

M.Ach.: 69 Jahre

Größe: 152 cm

Gewicht: 64 kg 5,7 kg Übergewicht

Diagnose: Diabetes mellitus

Tabelle XIII: Übersicht über Alter, Größe und Gewicht der gesunden Versuchspersonen.

Freiwillige Versuchspersonen: Alter: 23-31 Jahre

Durchschnittsalter: 25 Jahre

F.Wi.: 23 Jahre
Größe: 165 cm
Gewicht: 63 kg

H.Wa.: 24 Jahre
Größe: 171 cm
Gewicht: 54 kg

P.Cl.: 26 Jahre
Größe: 174 cm
Gewicht: 63 kg

I.Dö.: 28 Jahre
Größe: 163 cm
Gewicht: 57 kg

H.Ko.: 31 Jahre
Größe: 181 cm
Gewicht: 78 kg

Lin.: 23 Jahre
Größe: 170 cm
Gewicht: 70 kg

M.Scha.: 24 Jahre
Größe: 173 cm
Gewicht: 58 kg

B.Gei.: 25 Jahre
Größe: 165 cm
Gewicht: 60 kg

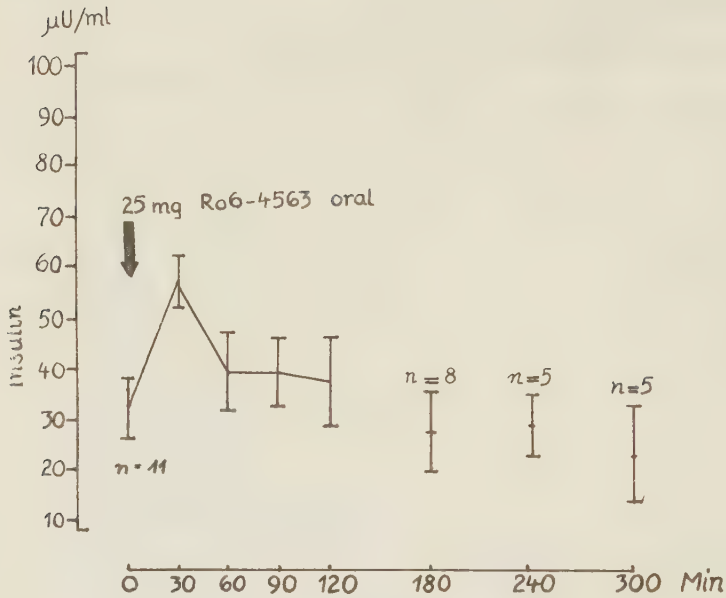


Abb.1: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf die Insulinkonzentration im Serum bei 11 Diabetikern.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung) (Kurvenwerte siehe Tab.I

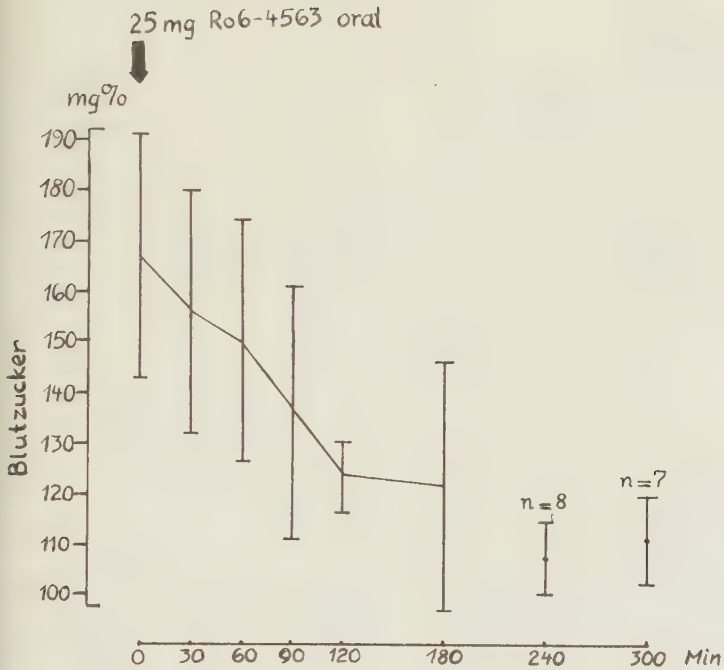


Abb.2: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf den Blutzuckerspiegel von 11 Diabetikern.

(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)(Kurvenwerte siehe Tab.I)

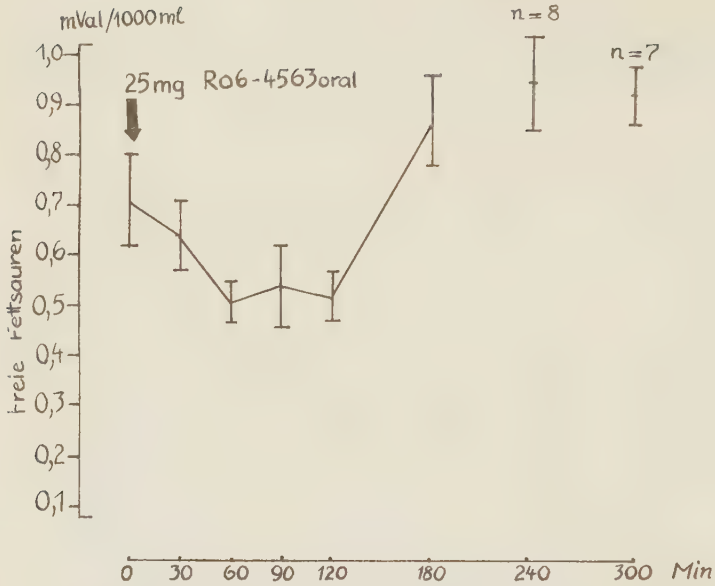


Abb.3: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf die Konzentration der FFS im Serum bei 11 Diabetikern.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)(Kurvenwerte siehe Tab.II)

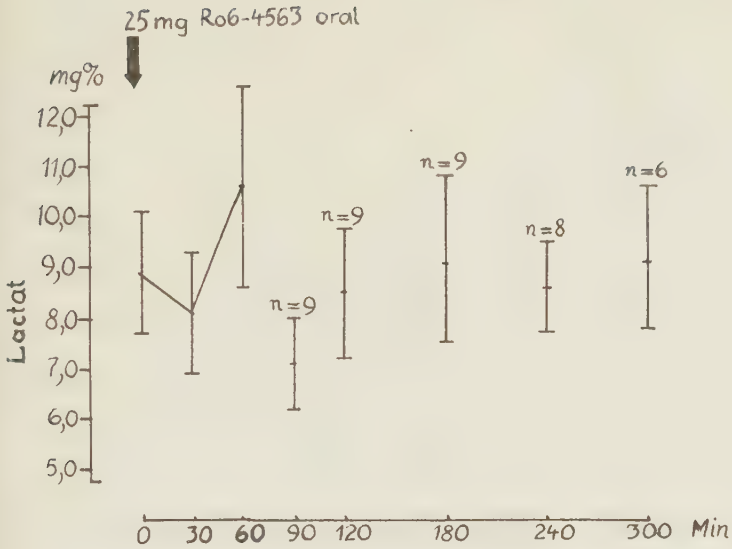


Abb.4: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf den Lactatspiegel von 10 Diabetikern.

(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung) (Kurvenwerte siehe Tab.IV)

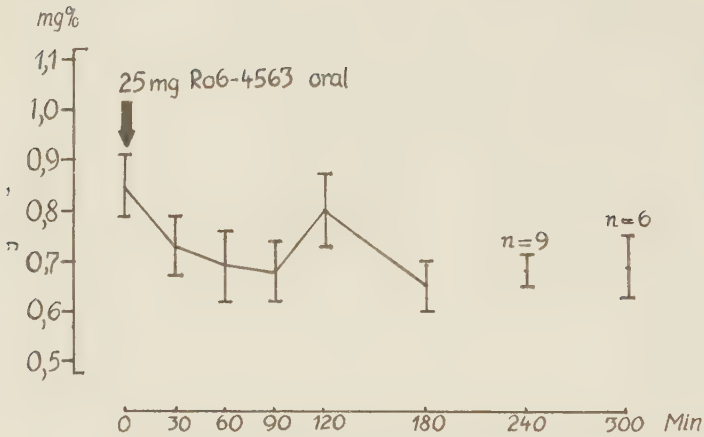


Abb.5: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf den Pyruvatspiegel von 11 Diabetikern.

(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)(Kurvenwerte siehe Tab.V)

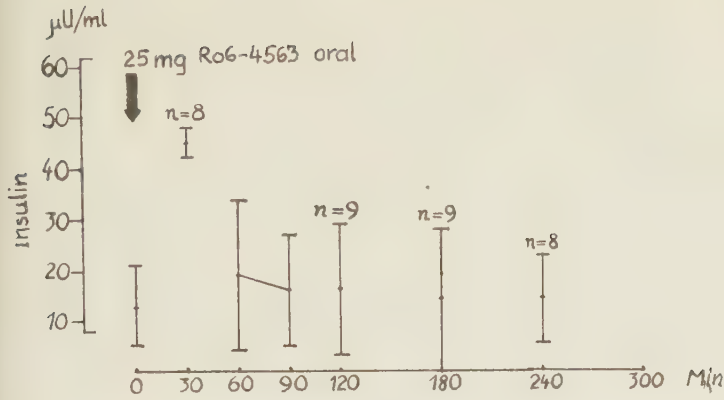


Abb.6: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf die Insulinkonzentration im Serum von 10 Gesunden.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung) (Kurvenwerte siehe Tab.VI)

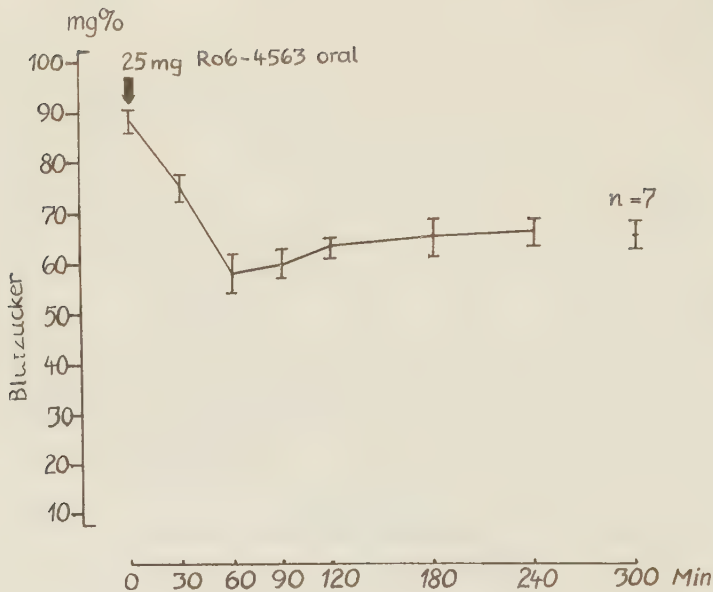


Abb.7: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf die Blutglucosekonzentration bei 11 Gesunden.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)(Kurvenwerte siehe Tab.VII)

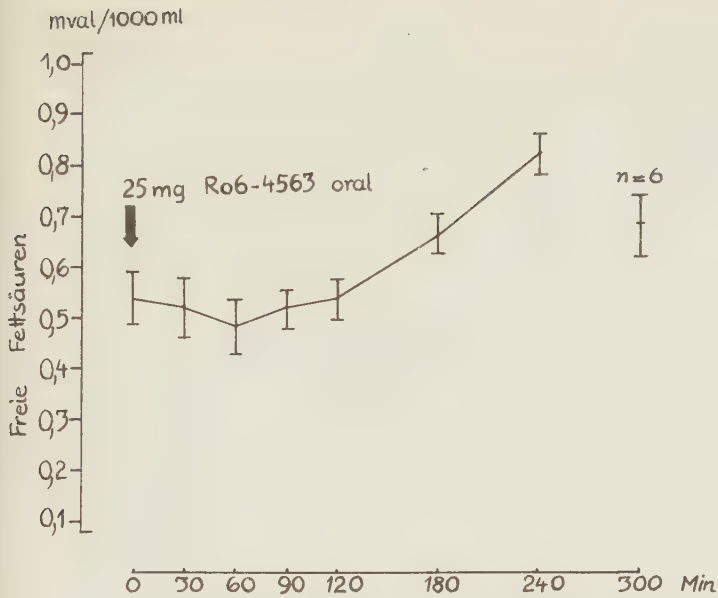


Abb.8: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf die FFS-Konzentration im Serum bei 11 Gesunden.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)(Kurvenwerte siehe Tab.VIII)

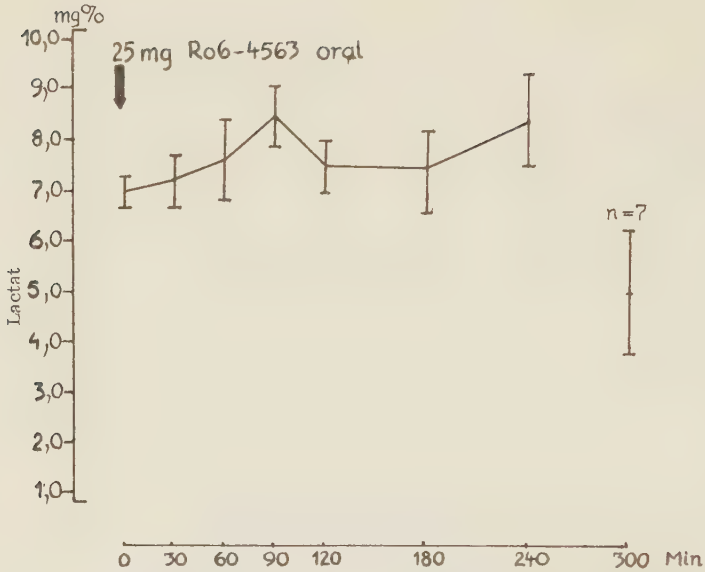


Abb.9: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf den Lactatspiegel von 11 Gesunden
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)(Kurvenwerte siehe Tab.IX)

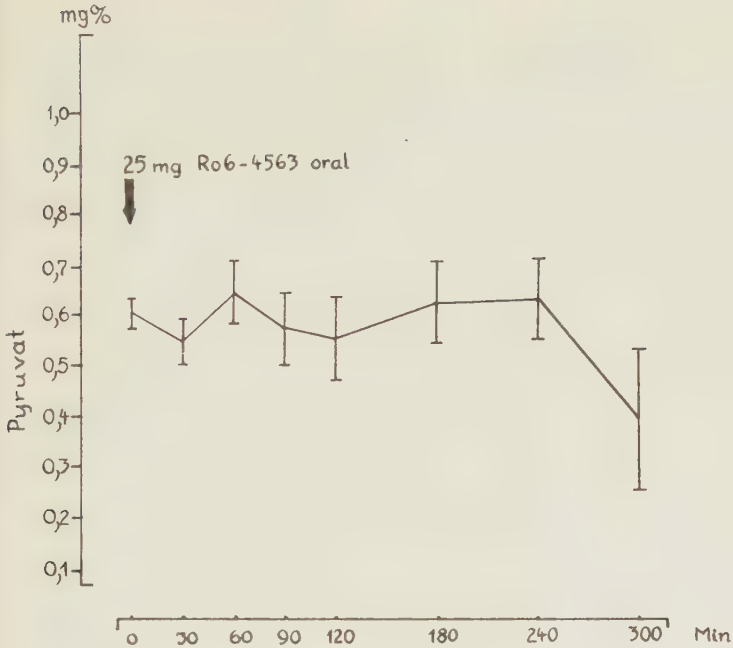


Abb.10: Die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Ro6-4563 auf den Pyruvatspiegel von 11 Gesunden.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)(Kurvenwerte siehe Tab.X)

G. Literatur:

1. APPELS A., KATTERMANN R., PROSCHEK H., HUBRICH K., FRERICHS H., SOLING H.D. und CREUTZFELDT W.: Untersuchungen über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin, sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern: I, Körpergewicht, Kohlenhydratstoffwechsel und immunologisch reagierendes Insulin. Diabetologia 4, 210-220 (1968)
2. BELLENS R.: Contribution a l'étude des mécanismes d'action des drogues hypoglycémiques. Acta Endocrinologica Copenh. 38, Suppl. 61 (1961)
3. BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, Biochemica-Test-Combination: Lactat Uv-Test, TC-B, Best.Nr.: 15972 TLAA, Nr.4, Auflage 1968
4. BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, Biochemica-Test-Combination: Pyruvat UV-Test, TC-C, Best.Nr.: 15973 TPAA, Nr.4, Auflage 1968
5. BRUNETTI P., SANTEUSANIO F. and ARENA D.: Insulinstimulierende Eigenschaften von HB 419 bei Gesunden (Vergleichende Untersuchungen mit Tolbutamid). Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, 72 27.-29- Jan. 1969
6. FOA P.P., GALANSINO G., D'ANICO G. and KANA/MAISKI D.: Comparison of some metabolic effects of insulin, chlorpropamid and other hypoglycemic substances. Ann.N.Y. Acad. Sci.74, 570-574 (1959)
7. FRANK, NOTHMANN E.M. und WAGNER A.: Über die experimentelle und klinische Wirkung des Dodekamethylendiguans. Klin. Wschr. 7 (1928) 1996
8. GAMBASSI G. und PIRELLI A.: Sul problema del meccanismo d'azione delle sulfonilurea ipoglicemizzanti. Arch. pat. clin. med. 34, 161 (1957)
9. GIALROM-GRASSI G., GRASSI C., VERGANI F.: Tests di tolleranza glucidica in corso di trattamento con sulfonilurea. G. ital. Tuberc. 11, 3-7 (1957)
10. GOBERNA R., FUSSGÄNGER R.D., RAPTIS S., PFEIFFER E.F.: Die Wirkung von HB 419 auf Blutzuckerregulation und reaktiven Insulinanstieg subtotal pankreatektomierter Ratten. Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, 49-51, 27.-29- Jan. 1969
11. GRODSKY G., FANSA R., FRANKEL B., SMITH D. and LEWIS B.:

- Effect of Ro6-4563 on Insulin Secretion from the in vitro perfused Pancreas of the Rat. Internat. Symp. on Recent Hypoglycemic Sulfonylureas-Mechanisms of action and clinical indication. Basle, October 2-3, 1970
12. HAFT E.DAVID: Effects of insulin on metabolism of perfused livers of rats made acutely diabetic by anti-insulin serum injection. Diabetes (N.Y.) 17, 251-255 (1968)
 13. HALES C.N. and RANDLE F.J.: Radioimmunologische Insulinbestimmung nach der Methode C. Biochem. J. 88, 137 (1963)
 14. HERRLINGER H., DORFLER H., WOLFRAM G., ZOLLNER N.(Med. Poliklinik München): Insulin, Glucose und freie Fettsäuren im Serum von Gesunden und Diabetikern nach einmaliger Gabe des Sulfonylharnstoffderivates Glibornurid. Recent Hypoglycemic Sulfonylureas. Hans Huber Publishers Bern 1971
 15. HILDMANN W. und SCHÜMANN R.:Blutzuckersenkende Wirkung von Glycodiazin und Tolbutamid bei stoffwechselgesunden Ratten sowie die Wirkung von Glycodiazin auf die Glucose-6-Phosphatase der Leber von Ratten in vitro. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 16, 568-570 (1966)
 16. HUGGETT A.S.G., NIXON D.A. in einer Modifikation von Kreutz, Marburg: Enzymic determination of blood glucose. Biochem. J. 66, 12 (1957)
 17. HUMBEL R.E. u.a.: Insulinaktivität im Blut der v.hepatica und vena portae nach i.v. Carbutamid beim Menschen. Schweiz. Med. Wschr. 89, 1217 (1959)
 18. KATTERMANN R., APPELS A., HUBRICH K., PROSCHEK H., SOLING H.D. und CREUTZFELDT W.: Untersuchungen über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern: II. FFS, Ketonkörper, Triglyceride und Cholesterin im Blut. Diabetologia (Berl.) 4, 221-228 (1968)
 19. KESSLER and LEDERER: Description of Auto Analyzer Methodology of Triglycerides. Automation in Analytical Chemistry, ed. by L.T. Skeggs, New York: pp. 341-44 (1965)
 20. KREISBERG ROBERT A., BOSHELL BURIS R., DIPLACIDO JOHN und RODDAM ROY F.: Insulin Secretion in Obesity. The New England Journal of Medicine, Febr. 9, 314-19 (1967)
 21. LEVINE J. und ZAK B. modiflicated by BLOCK, JARRETT and LEVINE: The automated method for the determination of Cholesterol.

- Clin. Chim. Acta 10: 381-84 (1964)
22. LOFFLER G., TRAUTSCHOLD I., SCHWEITZER T.: Zur Wirkung von HB 419 und Tolbutamid an isolierten Langerhans'schen Inseln der Ratte. Tegernsee-Konferenz über das orale Antidiabetikum HB 419, 58-60, 27.-29. Jan. 1969
 23. MILLER W.L. u.a.: Studies of the absorption, mechanisms of action and excretion of tolbutamid in the rat. Ann. N.Y. Acad. Sc 71, 118 (1957)
 24. MOORHOUSE J.A. and KARK R.M.: Physiologic actions of orinase and their relationship to the types of diabetes in man. Metabolism 5, 847-863 (1956)
 25. OELZ O. und FROESCH E.R.: Effect of intravenously administered sulfonylureas on the carbohydrate and fat metabolism of the rat. Recent Hypoglycemic Sulfonylureas. Hans Huber Publishers Bern 1971
 26. PFEIFFER E.F., FUSSGANGER R., HINZ M. and LAUBE H. with the technical assistance of GRONER E. and JAROS P.: Dynamics of insulin secretion of the perfused isolated Rat Pancreas and Islets following and in presence of newer sulfonylureas. International Symposium on Recent Hypoglycemic Sulfonylureas-Mechanisms of action and clinical indication, Basle, October 2-3, 1970
 27. PFEIFFER E.F.: Grundlagen und Perspektiven der oralen Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen. 4. Kongr. Internat. Diabetesverein, Genf Bd.1, 671 (1961)
 28. REINWEIN H.: Über die therapeutische Verwendbarkeit des Galegins bei Diabetikern. Münch. med. Wschr. 74 (1927) 1794
 29. RENOLD A.E. u.a.: Studies on the site of action of the aryl-sulfonylureas in man. Ann. N.Y. Acad. Sc.71, 71 (1957)
 30. RENOLD A.E., WINEGRAD A.I., FROESCH E.R. and THORIN G.W.: Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives. Metabolism 5 757-767 (1956)
 31. ROSAK C., BARTELT K.M., CORDES U., BEYER J. and SCHOFFLING K.: Comparative studies on the antilipolytic activity of tolbutamid and Ro6-4563 in the isolated fat pad of the rat. Internat. Symp. on Recent Hypoglycemic Sulfonylureas-Mechanisms of action and clinical indication, Basle, October 2-3, 1970
 32. SCHMIDT H., v. ROTTECK G., VOIGT K.-D.: Fett- und Kohlenhydratmetabolite im Blut bei Normalen und Adipösen nach i.v. Insulingabe unter Berücksichtigung der Gegenregulationsphase.

Endokrinologie, Band 57, Heft 1, Dez. 1970

33. SELTZER H.S. u. SMITH W.L.: "Plasma insulin activity" in human diabetes during hypoglycemic response to tolbutamid and indole-3-acetic acid. Proc. Soc. Experi. Biol. Med. 100, 171 (1959)
34. TROUT D.L., ESTES E.H.Jr. and FRIEDBERG S.J.: Titration of free fatty acids of plasma: Study of current methods and new modifications. J.Lip.Research 1, 199-202 (1960)
35. VANCE JAMES E., BUCHANAN KEITH D., CHALLONER DAVID R. and WILLIAMS ROBERT H.: Effect of glucose concentration of insulin and glucagon release from isolated islets of Langerhans of the rat. Diabetes 17, 187-193 (1968)
36. YALOW R.S. u.a.: Comparison of plasma insulin levels following administration of tolbutamid and glucose. Diabetes 9, 356 (1960)
37. ZOLLNER N., DORFLER H., WOLFRAM G.med. Poliklinik der Universität München): Klinische Prüfung des Sulfonylharnstoffderivates Glibornurid. Dtsch. Med. Wschr. 29, 1083-1088 (1972)

Herrn Prof.Dr.med.Nepomuk Zöllner spreche ich für die Überlassung des Themas und für die Anregungen zur Arbeit meinen Dank aus.

Herrn Prof.Dr.W.Seitz danke ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu arbeiten.

Allen Versuchspersonen danke ich für ihre Mitarbeit.

Lebenslauf

Als Tochter des Oberstudienrates Dr. Edmund Patzelt und seiner Ehefrau Anna Wilhelmina, geb. van Stee, wurde ich am 10.8.1947 in Percha am Starnberger See geboren. Von 1953-1957 besuchte ich die Seminarübungsschule der Armen Schulschwestern v.U.L.Fr. am Anger in München und von 1957-1966 das neusprachliche Gymnasium der Armen Schulschwestern v.U.L.Fr. am Anger in München. Nach Bestehen der Reifeprüfung im Juli 1966 immatrikulierte ich mich in München zum Winter-Semester 1966/67 an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität.

Im Winter 1972 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.



